

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年4月5日 (05.04.2001)

PCT

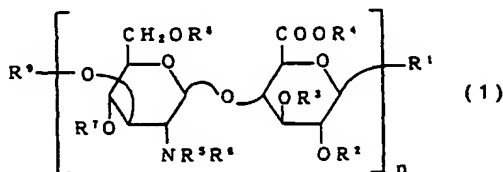
(10) 国際公開番号
WO 01/22971 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/7012, 31/702, 31/728, 7/00, 7/06, A61P 17/08, 17/10 // C07H 15/04, 7/033, C08B 37/08
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/06638
- (22) 国際出願日: 2000年9月27日 (27.09.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/272022 1999年9月27日 (27.09.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): マルハ株式会社 (MARUHA CORPORATION) [JP/JP]; 〒100-8608 東京都千代田区大手町1丁目1番2号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 八塚信明 (YATSUKA, Nobuaki) [JP/JP]. 佐藤信行 (SATO, Nobuyuki) [JP/JP]. 西川正純 (NISHIKAWA, Masazumi) [JP/JP]. 玉井忠和 (TAMAI, Tadakazu) [JP/JP]. 森山 茂 (MORIYAMA, Shigeru) [JP/JP]; 〒300-4295 茨城県つくば市和台16-2 マルハ株式会社 中央研究所内 Ibaraki (JP).
- (74) 代理人: 社本一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, DZ, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KR, LK, MA, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, US, VN, YU, ZA.

[続葉有]

(54) Title: SEBUM PRODUCTION INHIBITORS

(54) 発明の名称: 皮脂産生抑制剤

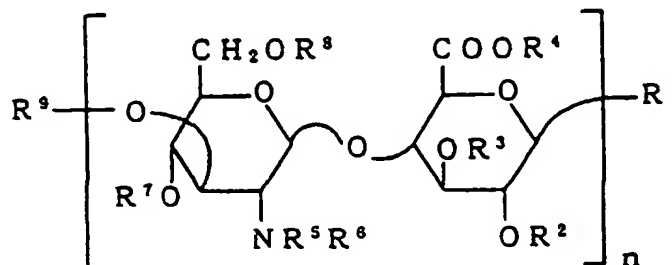


(57) Abstract: Sebum production inhibitors which contain as the active ingredient compounds having glucuronic acid derivatives and glucosamine derivatives in the structure as represented by general formula (1) or pharmacologically acceptable salts thereof.

(57) 要約:

一般式(1)で表されるグルクロン酸誘導体およびグルコサミン誘導体を構造中に有する化合物およびその薬理学的に許容される塩を有効成分とする皮脂産生抑制剤。

式(1)





(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開 類:

— 国際調査報告書

明細書
皮脂産生抑制剤

技術分野

- 5 本発明は、グルクロン酸誘導体およびグルコサミン誘導体を構造中に有する化合物を有効成分とする「皮脂産生抑制剤」に関する。

背景技術

- 10 皮膚は表皮表面に薄い皮脂膜を形成している。皮脂膜は外界からの異物進入の防御、様々な物質の刺激からの皮膚の保護、皮膚表面の潤滑化、水分蒸発の抑制などの役割を果たしている。しかし、過剰な皮脂は、ニキビやフケといった脂漏性疾患の原因となることが知られている。また、紫外線などによって皮脂から皮膚刺激の原因となる過酸化物質が生成することも知られている。

- 15 ニキビは主として思春期に発現する皮膚疾患で病名を尋常性座瘡といい、代表的な脂漏性疾患である。臨床的には「毛嚢脂腺系を中心に起こる慢性の炎症変化」と定義されている。ニキビの原因はまだ明らかでなく、種々の要因が複雑に絡み合って発症する皮膚疾患であるとされているが、一般には皮脂産生過剰、毛嚢角化、毛嚢内細菌が重要な役割を果たしていると考えられている（例えば、山本綾子：“今日の治療指針、1994年版(Volume 36)”，pp. 632、医学書院、東京(1994)）。
- 20 したがって、ニキビ治療薬としては各種要因に対応して、皮脂産生抑制剤、角質溶解剤、抗菌剤およびリパーゼ阻害剤等を配合した外用剤などが汎用されている。しかしながら、既存の有効成分を配合したニキビ治療薬には種々の欠点がある。例えば、皮脂産生抑制作用のある女性ホルモンは表皮の成長を抑制し、皮脂の産生を減少させるが、ホルモン剤が引き起こす副作用は好ましいものではない。また、
- 25 角質溶解剤の代表例である硫黄および二硫化セレン等の硫黄化合物は、ホルモン様の副作用はないが、連用することにより皮膚刺激、皮膚のかさつき等を起こすことが多い。さらにヘキサクロロフェノン、トリクロロカルバニド、およびベンザルコニウムクロライド等の抗菌剤は皮膚の常在のニキビ菌であるプロピオニバクテリウム・アクネス（*Propionibacterium acnes*）に対して試験管内では

きわめて高い抗菌力を発揮するが、実際にクリーム、軟膏等に配合してニキビ治療に用いた場合には期待したほどの効果を発揮しないことが多い。また、リパーゼ阻害作用を有するイブプロフェンピコールやシャクヤク、オオレンといった生薬等は単独でクリームや軟膏等に配合してもニキビ治療の効果が充分ではなかった。

頭皮における代表的な脂漏性疾患としては、フケの増加をあげることができる。また、過剰な皮脂は脱毛の原因にもなるとされている（原田昭太郎：“今日の治療指針”、1994年版（Volume 36）”、pp. 633、医学書院、東京（1994）；渡辺靖ほか：“ヘルスサイエンス 毛髪診断一覧表”、pp. 1、日本毛髪科学協会、東京（1993））。フケの増加や過剰な皮脂が原因で起こる脱毛は皮脂の産生を抑制することによって治療または予防できると考えらる。

皮脂の産生過剰は肌荒れ、肌のテカリ、肌や髪の毛のベタツキなどの美容上のトラブルの原因となることも知られている。

ヒトの加齢とともに増加するといわれているにおい、いわゆる加齢臭の原因物質も皮脂由来であることが知られている（朝日新聞（朝刊）：1999年8月30日、25頁）。皮脂産生を抑制する物質は加齢臭の発生をも抑制する可能性がある。

本発明者らは、特願平10-120425号（特開平11-310588号）において本発明の化合物が血小板粘着凝集抑制作用を有すること、特願平10-273895号（特開2000-103738号）において血管内皮細胞増殖促進作用を有すること、さらに特願平10-372864号（特開2000-191538号）において白血球-血管内皮細胞接着抑制作用を有することを示した。しかし、皮脂産生抑制作用については開示していない。

上記の記述から明らかなように、優れた皮脂産生抑制剤の提供は医療上および美容上の重要な課題である。

発明の開示

本発明者らは、かかる問題を解決をするために鋭意研究を重ねてきた結果、一般式（1）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩が優れた皮脂産生抑制作用を有することを見いだして本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、一般式（1）で表されるグルクロン酸誘導体およびグル

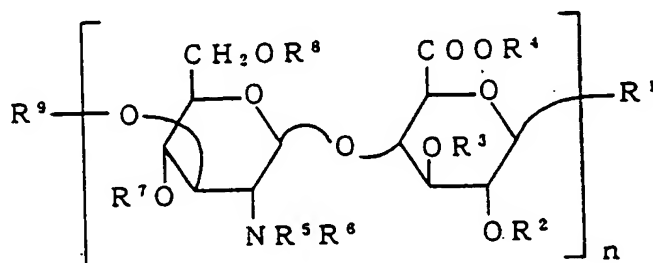
コサミン誘導体を構造中に有する化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含む皮脂産生抑制を提供する。

本発明の皮脂産生抑制剤は、皮脂の産生過剰が発症原因にかかわる疾患の治療薬または予防薬として有用である。また、皮脂の産生過剰が原因にかかわる美容上の問題を解決するための化粧料としても有用である。さらに、加齢臭抑制剤としても有用である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の皮脂産生抑制剤に使用する化合物は、下記一般式（１）に表されるグルクロン酸誘導体およびグルコサミン誘導体を構造中に有する化合物またはその薬理的に許容される塩である。

式（１）



〔式（１）中、R'は保護基または下記式（２）～（５）を表す。式（２）～（５）中、R¹⁰は水素原子、保護基または下記式（６）～（８）を表し、R¹¹は水素原子または保護基を表す。ただし、R¹⁰およびR¹¹が水素原子または保護基である場合、R'はCOOR⁴に対してトランス結合あるいはシス結合のどちらであってもよい。

式（２）



式（３）



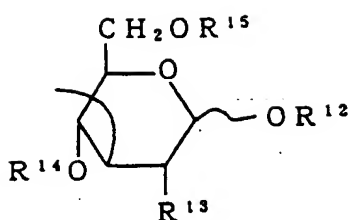
式（４）



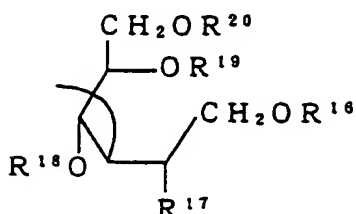
式（５）

—SR¹¹

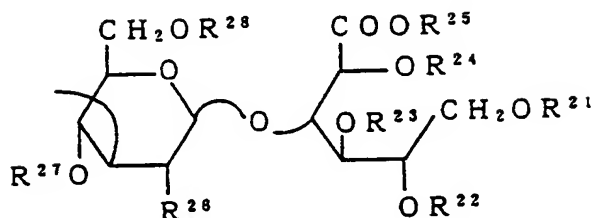
式 (6)



式 (7)



式 (8)



また、R¹⁰が式 (6) ~ (8) である場合、式 (6) ~ (8) 中、R¹³、R¹⁷およびR²⁶を除くR¹²~R²⁸は同一または異なって水素原子または保護基を表し、R¹³、R¹⁷およびR²⁶はアジド基または下記式 (9) を表す。

式 (9)

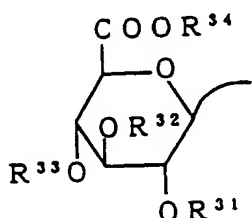
—NR²⁹R³⁰

式 (9) 中、R²⁹およびR³⁰は、同一または異なって水素原子または保護基を表す。

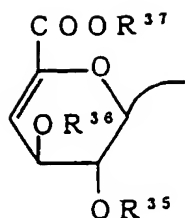
式 (1) 中、R²~R⁸は同一または異なって水素原子または保護基を表す。

式 (1) 中、R⁹は、水素原子、保護基または下記式 (10) または下記式 (11) を表す。

式 (10)



式 (11)



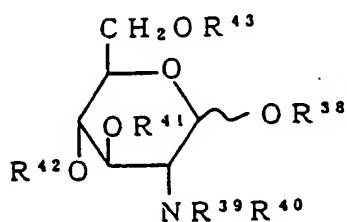
式 (10) および (11) 中、 $\text{R}^{31} \sim \text{R}^{37}$ は同一または異なって水素原子または保護基を表す。

式 (1) 中、 n は 0 ～ 25 の整数を表す。(ただし、 n が 0 のときは、 R^1 は式 (2)、 R^{10} は式 (8) で表される基であり、 R^9 は式 (10) または式 (11) で表される基である。)

式 (1)、式 (6) ～ (8) および式 (10)、(11) 中、保護基は互いに同一または異なり、置換されていてもよい炭素原子数 1 ～ 8 の直鎖または分枝鎖のアルキル、置換されていてもよい炭素原子数 2 ～ 8 の直鎖または分枝鎖のアルケニル、置換されていてもよい炭素原子数 1 ～ 8 のアシル、置換されていてもよい芳香族アシル、または置換されていてもよい芳香族アルキルである。 R^{13} 、 R^{17} および R^{26} を除く $\text{R}^2 \sim \text{R}^{27}$ の任意の保護基 2 つが一緒になって、置換されていてもよい炭素原子数 3 ～ 8 のアルキリデン、置換されていてもよい炭素原子数 3 ～ 8 の環状アルキリデン、置換されていてもよいベンジリデン、または、置換されていてもよいフタロイルを形成していてもよい。また、 n が 2 以上の場合、 $\text{R}^2 \sim \text{R}^8$ は、繰り返し単位ごとに同一であっても異なってもよい。]

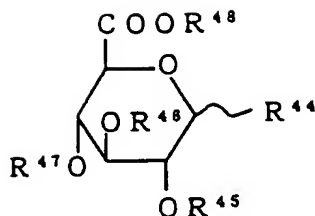
すなわち、本発明の皮脂産生抑制剤に有効成分として含まれる式 (1) の化合物は、下記式 (12) で表される D-グルコサミン誘導体と式 (13) で表される D-グルクロン酸誘導体が結合した構造を有する。

式 (12)



[式 (12) 中、 $\text{R}^{38} \sim \text{R}^{43}$ は水素原子または保護基を表す。]

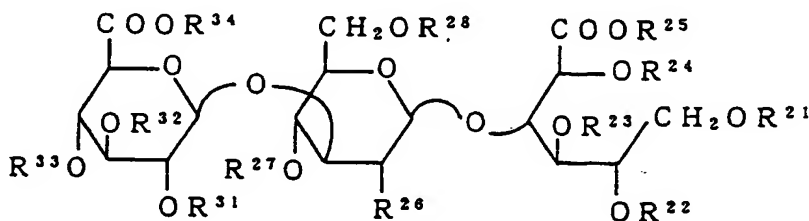
式 (13)



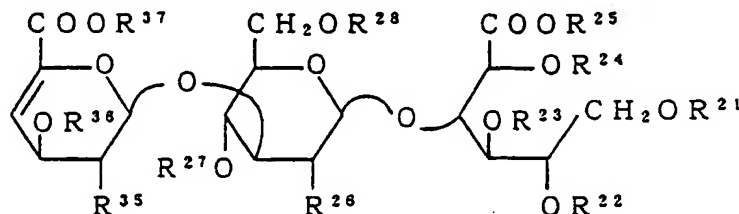
[式 (13) 中、 R^{44} は水酸基または保護基を表し、 $R^{45} \sim R^{48}$ は水素原子または保護基を表す。]

式 (1) において、 n は0～25の整数を表すが、 n が0のとき R' は式 (8) で表される基であり、 R^3 は式 (10) または (11) で表される基である。すなわち、式 (1) の化合物は下記式 (14) または (15) で表される化合物である。

式 (14)



式 (15)



本発明でいう保護基とは、Theodora W. Green著の“Productive Groups in Organic synthesis”; 第2版; 1991年刊に表されている各種の保護基を含むものである。

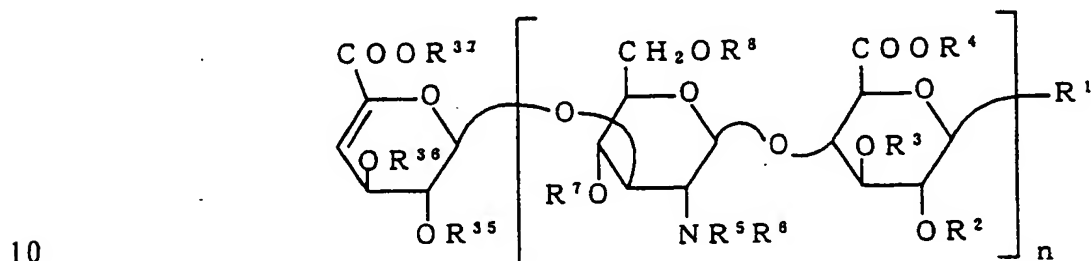
上記式 (1) ～ (11) 中で示される保護基は置換されていてもよい炭素原子数1～8の直鎖または分枝鎖のアルキルとしては例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三級ブチル、ペンチル、オクチル、メトキシメチル、第三級ブチルチオメチル、1-エトキシエチル、シロキシメチルまたは2-メトキシエトキシメチルなどを表し、置換されていてもよい炭素原子数2～8の直鎖または分枝鎖のアルケニルとしては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-ブ

ロペニル、ブテニルまたはオクテニルなどを表し、置換されていてもよい1～8の直鎖または分枝鎖のアシルとしては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリルまたはピバロイル、またはハロゲン化アシルなどを表し、ハロゲン化アシルとしては例えば、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルなどを表し、置換されていてもよい芳香族アシルとしては例えば、ベンゾイル、パラクロロベンゾイルなどを表し、置換されていてもよい芳香族アルキルとしては、例えば置換されていてもよいベンジル、置換されていてもよいジフェニルメチル、または、置換されていてもよいトリフェニルメチルなどを表し、置換されていてもよいベンジルとしては、例えば4-メトキシベンジルなどを表す。さらに、式(1)～(11)中で示される保護基は、 R^{13} 、 R^{17} および R^{20} を除く $R^1 \sim R^{17}$ の任意の保護基2つが一緒になって、1つの保護基を表してもよく、すなわち保護基は、置換されていてもよい炭素原子数3～8のアルキリデンとしては、例えば、プロピリデン、ブチリデンまたはオクチリデンなどを表し、置換されていてもよい炭素原子数3～8の環状アルキリデンとしては例えば、シクロペンチリデン、シクロヘキシリデンまたはシクロヘプチリデンなどを表し、さらに、置換されていてもよいベンジリデンまたは置換されていてもよいフタロイルなどを表す。水酸基の保護基としては、置換されていてもよい炭素原子数1～8の直鎖または分枝鎖アシル、置換されていてもよい芳香族アルキル、置換されていてもよい炭素原子数2以上の直鎖または分枝鎖のアルケニルまたは置換されていてもよいベンジリデンなどが好ましく、さらに好ましくは、アセチル、ベンジル、1-プロペニルまたはベンジリデンなどを表し、アミノ基の保護基としては、置換されていてもよい炭素原子数1～8の直鎖または分枝鎖のアシルまたは置換されていてもよいフタロイルなどが好ましく、さらに好ましくは、アセチルまたはフタロイルなどを表し、カルボキシル基の保護基としては、置換されていてもよい炭素原子数1～8の直鎖または分枝鎖のアルキルまたは置換されていてもよい芳香族アルキルなどが好ましく、さらに好ましくは、メトキシル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチルまたはジフェニルメチルなどを表す。上記の保護基は、同一の化合物中で互いに同一でも異なってもよく、任意に選ばれる。

式(1)中の n は0~25の整数であり、好ましくは0~10、特に好ましくは0~5、さらに好ましくは2~4である。

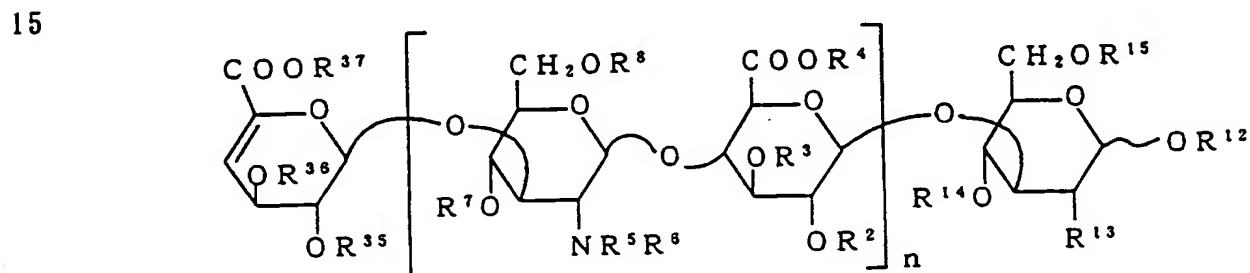
R^9 は上記の記載に合致するものであればよいが、特に、前記式(11)であること、すなわち、式(1)の化合物が下記式(16)であることが好ましい。

5 式(16)



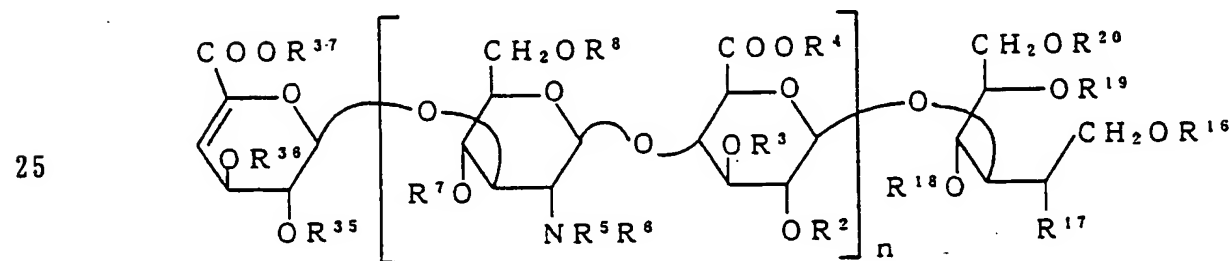
さらにこのとき、式(11)において、 R^1 が前記式(6)~(8)であること、すなわち、下記式(17)~(19)であることがより好ましい。

式(17)

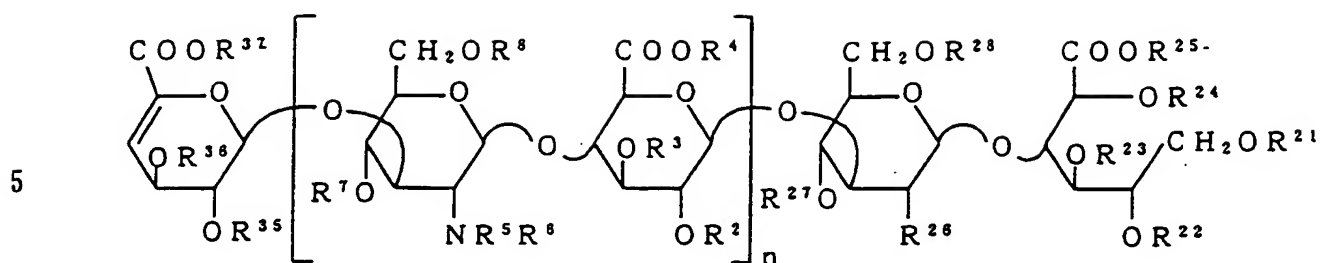


20

式(18)



式 (19)



また、さらに前記式 (17) ~ (19) において、 R^{13} 、 R^{17} 、 R^{26} が前記式 (9) であることが特に好ましい。

- 10 本発明における薬理学的に許容される塩とは、本発明の化合物を治療や予防などに必要な量を投与する場合に、生体に対して悪影響を及ぼさない、あるいは、本発明の化合物の有効な薬理学的な性質を塩としたことで損なわない塩であることを意味する。具体例としては、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩などのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩；フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭
- 15 化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩などの低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのアリルスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩；およびグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩などのアミノ酸
- 20 塩をあげることができる。またさらに、式 (1) の化合物およびその塩は、薬理学的に許容される各種の溶媒、例えば水、有機溶媒、緩衝液などとの溶媒和物や結晶多形のものなども含まれる。

式 (1) の化合物は置換基の種類によって不斉炭素原子を有し、不斉中心の存在に基づく光学異性体が存在する場合がある。本発明の化合物には、各々の異性体、および、それらの混合物のすべてが含まれる。例えば、ある光学異性体とその鏡像異性体（エナンチオマー）との混合物、特に、等量混合物であるラセミ体、また、あるいは、ある光学異性体とそのジアステレオマーとの混合物も含まれる。

[式 (1) の化合物の製造法]

当然のことであるが、本発明の皮脂産生抑制剤に使用する化合物は種々の方法

によって得ることができる。例えば、グルクロン酸誘導体やグルコサミン誘導体などを原料にして有機化学的手法によって中間体あるいは目的化合物を合成・修飾する方法や多糖などを酸やアルカリなどを用いて分解して中間体あるいは目的化合物を得る方法などの有機化学的手法、グルクロン酸やN-アセチルグルコサミンなどを原料にして転移酵素や分解酵素の逆反応などを利用して中間体あるいは目的化合物を合成・修飾する方法や多糖などを酵素を用いて分解して中間体あるいは目的化合物を得る方法などの生化学的手法、あるいは、微生物や細胞に酵素の遺伝子を導入して原料、中間体あるいは目的化合物、または合成・修飾に用いる酵素を得るなどの遺伝子工学的手法などを、単独あるいは組み合わせて用いる方法をあげることができる。

式（１）の化合物の好ましい製造法は前記の特願平10-120425号（特開平11-310588号）に詳しく記載されている。

[本発明の皮脂産生抑制剤、および、その投与方法、投与量および剤形]

本発明の皮脂産生抑制剤は、式（１）の化合物、その薬理学的に許容される塩の少なくともひとつを有効成分として含む。

本発明の皮脂産生抑制剤を医薬品または化粧品として使用する場合、通常、全身的または局所的に、経口的または非経口的に投与される。投与量は、疾患の種類、症状の程度、投与対象の年齢や体重などの条件をもとに総合的に判断し、最適な量を適宜決定するべきであり、特に限定されない。しかし、通常、成人では1日当たり経口投与の場合0.01～100mg/kg、非経口投与の場合0.001～10mg/kgである。投与は必要に応じて1日1回ないし複数回に分けて行われる。

本発明の化合物の投与は、固体組成物、液体組成物およびその他の組成物の経口投与、注射剤、外用剤、坐剤などの非経口投与のいずれの形態であってもよく、必要に応じて最適な方法が選択される。本発明の化合物およびその薬理学的に許容される塩の少なくともひとつを有効成分として含有する医薬組成物は、通常の製剤化に用いられる担体、賦形剤、その他の添加剤を用いて調製することができる。製剤用の担体や賦形剤としては、例えば、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコールなどやその他常用されるものをあげる

ことができる。

経口投与のための固体組成物としては、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが用いられる。このような固体組成物においては、少なくともひとつの活性物質（有効成分）が少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどと混合される。組成物は、常法にしたがって不活性な希釈剤以外の添加物、例えば、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含んでいてもよい。錠剤または丸剤は、必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣や胃溶性または腸溶性物質のフィルムで被覆してもよいし、2つ以上の層で被覆してもよい。さらに、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも含まれる。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤などを含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールなどを含んでいてもよい。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤などを含んでいてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤が含まれる。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、注射用水および注射用生理食塩液が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（登録商標）などが含まれる。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、乳糖）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは、例えば、精密ろ過膜によるろ過滅菌、高圧蒸気滅菌のような加熱滅菌、あるいは、殺菌剤の配合などの通常の滅菌方法によって無菌化することが可能である。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための医薬組成物や化粧品は、本発明の化合物の少なくともひとつを有効成分として含み、常法によって処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、坐剤、経皮剤、点眼剤などが含まれる。あぶらとり紙やあぶらとりフィルムなどの形態にして用いることもできる。種々の形態の化粧料の処方および製造方法については公知の文献に記載されており、例えば最新化粧品科学（化粧品科学研究会編、薬事日報社、1980年）を参照されたい。

[式（1）の化合物の皮脂合成抑制作用]

本発明の化合物（化合物例1～10）の皮脂産生抑制作用を、ハムスター耳介部皮脂腺を含む皮膚組織片を用いて評価した。その結果、本発明の化合物は優れた皮脂産生抑制作用を示した。

産業上の利用可能性

式（1）の化合物およびその薬理学的に許容される塩は、優れた皮脂合成抑制作用を有し、これらの作用に基づく治療薬および予防薬として有用である。具体的には、ニキビ、フケ、脱毛などの治療薬および予防薬として有用である。

また、化粧料の成分としても有用である。具体的には、肌荒れ、肌のテカリ、肌や髪のベタツキ、加齢臭などを防止する化粧料として有用である。

実施例

以下の実施例において、化合物製造例、皮脂産生抑制作用試験例および製剤・化粧料の製造例をあげて本発明をさら詳しく説明する。なお、当然のことではあるが、本発明は以下の実施例に記載された物質および処方に限定されるものではなく、特許の請求の範囲に含まれるすべての物質および処方を含むものである。

実施例1：化合物製造例1

4-デオキシ- α -L-スレオ-ヘキサ-4-エンピランウロノシル-(1 \rightarrow 3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-(1 \rightarrow 4)-3-0- β -D-グルコピランウロノシル-(1 \rightarrow 3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノース [Δ HexA β 1 \rightarrow 3GlcNAc β 1 \rightarrow 4GlcA β 1 \rightarrow 3GlcNAc (化合物例1)]、4-デオキシ- α -L-スレオ-ヘキサ-4-エンピランウロノシル-(1 \rightarrow 3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -

D-グルコピラノシル-(1→4)-3-O-β-D-グルコピランウロノシル-(1→3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-O-β-D-グルコピランウロノシル-(1→3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノース [ΔHexAβ1→3GlcNAcβ1→4GlcAβ1→3GlcNAcβ1→4GlcAβ1→3GlcNAc (化合物例2)], 4-デオキシ-α-L-スレオ-ヘキサ-4-エンピランウロノシル-(1→3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-O-β-D-グルコピランウロノシル-(1→3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-O-β-D-グルコピランウロノシル-(1→3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-O-β-D-グルコピラノース [ΔHexAβ1→3GlcNAcβ1→4GlcAβ1→3GlcNAcβ1→4GlcAβ1→3GlcNAc (化合物例3)] および4-デオキシ-α-L-スレオ-ヘキサ-4-エンピランウロノシル-(1→3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-O-β-D-グルコピランウロノシル-(1→3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-O-β-D-グルコピラノース [ΔHexAβ1→3GlcNAcβ1→4GlcAβ1→3GlcNAcβ1→4GlcAβ1→3GlcNAc (化合物例4)] の製造

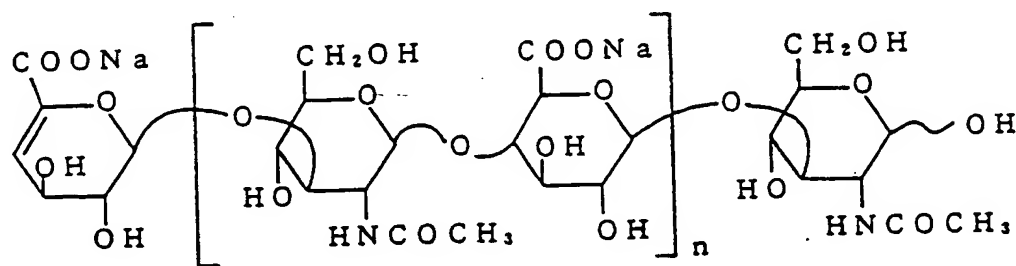
ヒアルロン酸ナトリウム(紀文フードケミファ製; 商品名「ヒアルロン酸FCH」) 30 gを蒸留水 3 Lに溶解し、40℃となるように加温した。0.1M水酸化ナトリウム水溶液で溶液のpHを6.0に調整した後、*Streptomyces hyalurolyticus*由来のヒアルロニダーゼ(天野製薬製; 商品名「ヒアルロニダーゼ“アマノ”」)をヒアルロン酸ナトリウム 1 mgあたり0.5濁度減少単位となるように添加し、40℃で100時間反応を行った。反応後、公称分画分子量10 kの親水性ポリエーテルスルホン製の限外ろ過(ミリポア製)によって溶液中から酵素を除去した。凍結乾燥することによって溶媒を除去し、分解物(27.4 g)を得た。

分解物を陰イオン交換クロマトグラフ法(カラム: YMC-Pack IEC-AX, 溶離液

: A; 水, B; 0.4M NaCl; リニアグラジェント (30分), 検出: UV (232nm)) によって分画し (化合物例 1、2、3、4 の順に溶出)、化合物例 1 ~ 4 を含む画分を得た。各画分をゲルろ過法 (担体: セファデックス G-10, 溶離液: 水) によって脱塩後、凍結乾燥して化合物例 1 ~ 4 (白色粉末) を得た。収量は、それぞれ、化合物例 1 : 1.7g, 化合物例 2 : 5.9g, 化合物例 3 : 3.4g, 化合物例 4 : 2.2g であった。各化合物はナトリウム塩として得られた。

化合物例 1 ~ 4 は式 (20) で表される化合物である。式 (20) において、n は 1 ~ 4 の整数を示し、n が 1 のとき化合物例 1、2 のとき化合物例 2、3 のとき化合物例 3、4 のとき化合物例 4 を示す。

式 (20)



高速液体クロマトグラフ法 (カラム: TSKgel DEAE-5PW, 溶離液: A; 水, B; 0.3M NaCl; リニアグラジェント (20分), 検出: UV (232nm); 面積百分率法) によって測定した各化合物の純度は 97% 以上であった。各化合物のウロン酸含量をグルクロノラクトンを標準品として Bitter と Muir の方法 (Bitter, T., Muir, H.: *Anal. Biochem.*, 4, 330 (1962).) によって、ヘキササミン含量を 3N 塩酸中 100℃ で 16 時間加水分解後 グルコサミン塩酸塩を標準品として Boas の方法 (ただし、樹脂処理なし; Boas, N., F.: *J. Biol. Chem.*, 204, 553 (1953).) によって分析したところ、各化合物の分析値はほぼ理論値通りであった。

実施例 2 : 化合物製造例 2

4-デオキシ- α -L-スレオ-ヘキサ-4-エンピランウロノシル-(1 \rightarrow 3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-(1 \rightarrow 4)-3-0- β -D-グルコピランウロノシル-(1 \rightarrow 3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノース [Δ HexA β 1 \rightarrow 3GlcNAc β 1 \rightarrow 4GlcA β 1 \rightarrow 3GlcNAc (化合物例 1)], 4-デオキシ- α -L-スレ

オ-ヘキサ-4-エンピランウロノシル-(1→3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-0-β-D-グルコピランウロノシル-(1→3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-0-β-D-グルコピランウロノシル-(1→3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノース

5 [ΔHexAβ1→3GlcNAcβ1→4GlcAβ1→3GlcNAcβ1→4GlcAβ1→3GlcNAc (化合物例2)] の製造

ヒアルロン酸ナトリウム(紀文フードケミファ製; 商品名「ヒアルロン酸FCH」) 60gを蒸留水3Lに溶解し、40℃となるように加温した。0.1M水酸化ナトリウム水溶液で溶液のpHを6.0に調整した後、*Streptomyces hyalurolyticus*由来のヒアルロニダーゼ(天野製薬製; 商品名「ヒアルロニダーゼ“アマノ”」)をヒアルロン酸ナトリウム1mgあたり1濁度減少単位となるように添加し、40℃で100時間反応を行った。反応後、公称分画分子量10kの親水性ポリエーテルスルホン製の限外ろ過(ミリポア製)によって溶液中から酵素を除去した。凍結乾燥することによって溶媒を除去し、分解物(53.7g)を得た。

15 分解物を陰イオン交換クロマトグラフ法(カラム:TSKgel DEAE-5PW, 溶離液: A;水, B;0.5M 酢酸ナトリウム水溶液;リニアグラジェント(A/B(90/10)→A/B(60/40);40分), 検出:UV(232nm))によって分画し(化合物例1、2の順に溶出)、化合物例1および2を含む画分を得た。各画分から凍結乾燥することによって水を除去した。凍結乾燥した各画分をエタノールで洗浄して塩を除去し、化合物例

20 1、2(白色粉末)を得た。収量は、それぞれ、化合物例1:18.1g, 化合物例2:29.5gであった。各化合物はナトリウム塩として得られた。

高速液体クロマトグラフ法(カラム:TSKgel Amide-80, 溶離液:アセトニトリル/水/酢酸/トリエチルアミン(65/35/2/1, v/v), 流速:1.0mL/分, カラム温度:80℃, 検出:UV(232nm);面積百分率法)によって測定した各化合物の純度は97%以上であった。ウロン酸含量とヘキササミン含量を実施例1に示した方法によって分析したところ、値はほぼ理論値通りであった。

実施例3: 化合物製造例3

4-デオキシ-α-L-スレオ-ヘキサ-4-エンピランウロノシル-(1→3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-0-β-D-グルコピランウロ

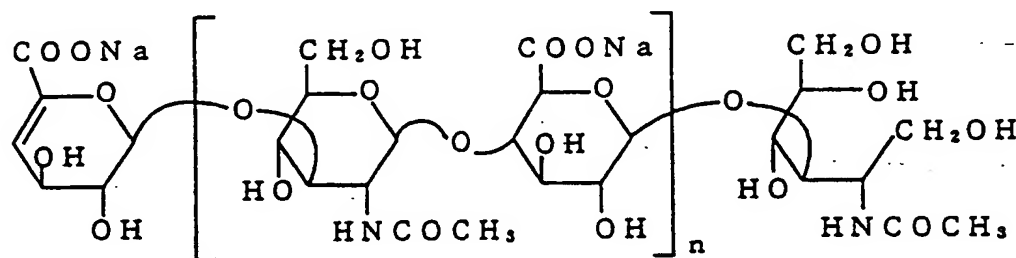
ノシル-(1→3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラニトール [ΔHexAβ1→3GlcNAcβ1→4GlcAβ1→3GlcNAcOH (化合物例5)], 4-デオキシ-α-L-スレオ-ヘキサ-4-エンピランウロノシル-(1→3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-0-β-D-グルコピランウロノシル-(1→3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-0-β-D-グルコピランウロノシル-(1→3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラニトール [ΔHexAβ1→3GlcNAcβ1→4GlcAβ1→3GlcNAcβ1→4GlcAβ1→3GlcNAcOH (化合物例6)] の製造

50mgの化合物例1を50mLの3mg/mL水素化ホウ素ナトリウム水溶液に溶解し、室温で1時間処理した。5mLの6M酢酸を加えて反応を停止し、50mLのメタノールを加えた後、エバポレーターを用いて乾固した。さらに、50mLのメタノールの添加および乾固を2回繰り返した。乾固によって残った固形物を5mLの水に溶解し、実施例1と同様にゲルろ過法によって脱塩後、凍結乾燥して化合物例5（白色粉末；44.7mg）を得た。

同様の方法で化合物例2を原料として用いて化合物例6を得た。

化合物例5および6は式(21)で表される化合物である。式(21)において、nは1～2の整数を示し、nが1のとき化合物例5、2のとき化合物例6を示す。

式(21)



化合物例5および6の純度を実施例2に示した方法によって測定したところ、98%以上であった。ウロン酸含量とヘキササミン含量を実施例1に示した方法によって分析したところ、分析値はほぼ理論値通りであった。

実施例4：化合物製造例4

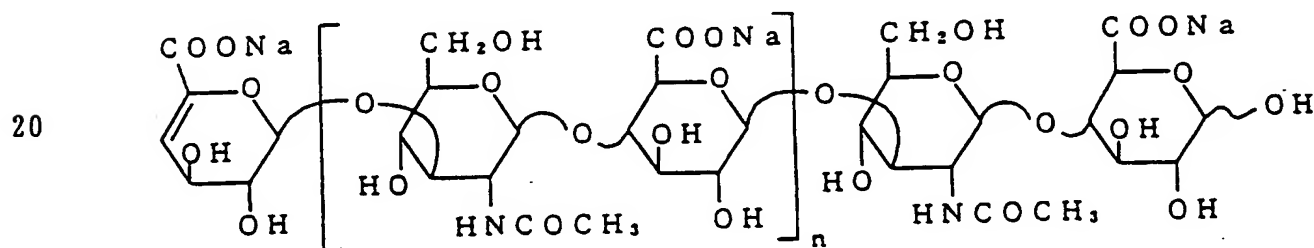
4-デオキシ-α-L-スレオ-ヘキサ-4-エンピランウロノシル-(1→3)-0-2-アセトア

ミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-O-β-D-グルコピランウロン酸 [ΔHexAβ1→3GlcNAcβ1→4GlcA (化合物例7)], 4-デオキシ-α-L-スレオ-ヘキサ-4-エンピランウロノシル-(1→3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-O-β-D-グルコピランウロノシル-(1→3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-O-β-D-グルコピラ
 5 ンウロン酸 [ΔHexAβ1→3GlcNAcβ1→4GlcAβ1→3GlcNAcβ1→4GlcA (化合物例8)] の製造

化合物例1をReissigらの方法(Reissig, J. L., Strominger, J. L., Leloir, L. F. : *J. Biol. Chem.*, 217, 959(1953).) に準じてpH9のホウ酸緩衝液中で加熱した。反
 10 応液中のホウ酸を実施例3と同様にホウ酸メチルとして除去し、実施例1と同様にゲルろ過法によって脱塩後、凍結乾燥して化合物例7(白色粉末)を得た。50mgの化合物例1を原料としたとき、43.1mgの化合物例7を得た。

同様に、50mgの化合物例2を原料としたとき、44.8mgの化合物例8(白色粉末)を得た。

15 化合物例7および8は式(22)で表される化合物である。式(22)において、nは0~1の整数を示し、nが0のとき化合物例7、1のとき化合物例8を表す。
 式(22)



化合物例7および8の純度を実施例2に示した方法によって測定したところ、
 25 98%以上であった。ウロン酸含量とヘキササミン含量を実施例1に示した方法によって分析したところ、値はほぼ理論値通りであった。

実施例5：化合物製造例5

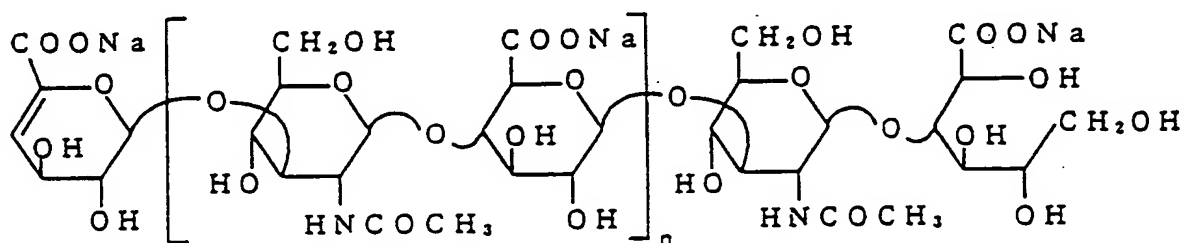
4-デオキシ-α-L-スレオ-ヘキサ-4-エンピランウロノシル-(1→3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-O-β-D-グルコピランウロ

ニトール [$\Delta\text{HexA} \beta 1 \rightarrow 3\text{GlcNAc} \beta 1 \rightarrow 4\text{GlcA} \text{OH}$ (化合物例 9)], 4-デオキシ- α -L-スレオ-ヘキサ-4-エンピランウロノシル-(1 \rightarrow 3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-(1 \rightarrow 4)-3-0- β -D-グルコピランウロノシル-(1 \rightarrow 3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-(1 \rightarrow 4)-3-0- β -D-グルコピランウロニトール [$\Delta\text{HexA} \beta 1 \rightarrow 3\text{GlcNAc} \beta 1 \rightarrow 4\text{GlcA} \beta 1 \rightarrow 3\text{GlcNAc} \beta 1 \rightarrow 4\text{GlcA} \text{OH}$ (化合物例10)] の製造

化合物例 7 を実施例 3 と同様の方法で処理して化合物例 9 (白色粉末) を得た。
20mgの化合物例 7 を原料としたとき、15. 9mgの化合物例 9 を得た。

同様に、20mgの化合物例 8 を原料としたとき、17. 8mgの化合物例10 (白色粉末) を得た。

化合物例 9 および10は式 (23) で表される化合物である。式 (23) において、 n は 0 ~ 1 の整数を示し、 n が 0 のとき化合物例 9、1 のとき化合物例10を表す。
式 (23)



化合物例 9 および10の純度を実施例 2 に示した方法によって測定したところ、98%以上であった。ウロン酸含量とヘキササミン含量を実施例 1 に示した方法によって分析したところ、値はほぼ理論値通りであった。

実施例 6 : 式 (1) の化合物の皮脂産生抑制作用

Hallらの方法 (Hall, D., W., R., Van den Hoven, W., E., Noordzij-Kamermans, N., J., Jaitly, K., D., *Arch. Dermatol. Res.*, **275**, 1(1983).) に準じて試験を行った。
すなわち、雄ハムスターの耳介部皮脂腺を含む皮膚組織片 (直径 3 mm) を放射標識酢酸ナトリウムを含むKrebs-Ringerリン酸緩衝液中で 3 時間培養後、組織を加水分解、ヘキサン抽出を行った。ヘキサン中の放射標識脂質量を液体シンチレーションカウンターで測定することにより皮脂腺での脂質産生抑制量を求めた。同

一ハムスターの右耳介より得られた皮膚組織は本発明の化合物(化合物例 1～10)を 0.01%又は0.05%含むKrebs-Ringerリン酸緩衝液中(化合物添加系)で培養を行い、左耳介から得られた皮膚組織は本発明の化合物を含まないKrebs-Ringerリン酸緩衝液中(化合物未添加系)で培養を行った。得られた試験データから下記式により皮脂産生阻害率を算出した。

皮脂産生阻害率(%) =

(化合物未添加系での皮脂産生量－化合物添加系での皮脂産生量) / 化合物未添加系での皮脂産生量 × 100

結果を表 1 に示す。

化合物例	表 1	
	皮脂産生阻害率 (%)	
	培地中の化合物の濃度 (%)	
	0.01	0.05
1	15.7	17.8
2	28.6	50.1
3	48.5	47.7
4	53.4	51.0
5	16.2	18.1
6	30.8	55.7
7	14.2	15.9
8	30.7	56.6
9	13.9	20.0
10	39.8	55.1

表 1 に示されたように、化合物例 1～10はいずれも皮脂腺を含む皮膚組織片からの脂質の産生を有意に抑制し、優れた皮脂産生抑制作用をもつことが示された。

実施例 7：本発明の化合物の急性毒性

本発明の化合物の代表例(化合物例 1～10)について、ラット(体重300～400g, Wistar系, オス)を用いて急性毒性試験を行ってところ、LD₅₀は500mg/kg以上であった。

実施例 8：製剤および化粧料の製造例

錠剤の製造 1

化合物例 1

10 g

ポリエチレングリコール6000	10 g
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5 g
トウモロコシデンプン	3 g
乳糖	25 g
5 ステアリン酸マグネシウム	0.5 g

上記成分を秤量する。ポリエチレングリコール6000を70～80℃に加熱し、そこに化合物例1、ラウリル硫酸ナトリウム、トウモロコシデンプンおよび乳糖を混合した後、冷却する。固化した混合物を粉碎器にかけ造粒し、顆粒を得る。顆粒をステアリン酸マグネシウムと混合後、圧縮打錠して重量250mgの錠剤とする。

10 錠剤の製造2

化合物例2	30 g
乳糖	55 g
ジャガイモデンプン	12 g
ポリビニルアルコール	1.5 g
15 ステアリン酸マグネシウム	1.5 g

上記の成分を秤量する。化合物例2、乳糖、ジャガイモデンプンを均一に混合する。混合物にポリビニルアルコールの水溶液を加え、湿式顆粒造粒法により顆粒を調製する。顆粒を乾燥し、ステアリン酸マグネシウムを混合後、圧縮打錠して重量200mgの錠剤とする。

20 カプセル剤の製造

化合物例3	10 g
乳糖	25 g
トウモロコシデンプン	5 g
微結晶セルロース	9.5 g
25 ステアリン酸マグネシウム	0.5 g

上記の成分を秤量する。ステアリン酸マグネシウム以外の4成分を均一に混合する。ステアリン酸マグネシウムを加えた後、さらに数分間混合する。混合物をNo. 1のハードカプセルに200mgずつ充填し、カプセル剤とする。

散剤の製造

化合物例 4	20 g
乳糖	79 g
ステアリン酸マグネシウム	1 g

上記成分を秤量する。すべての成分を均一に混合して20%散剤とする。

5 坐剤の製造

化合物例 5	10 g
ポリエチレングリコール1500	18 g
ポリエチレングリコール4000	72 g

化合物例 2 を乳鉢でよく研磨して微細な粉末とした後、熔融法によって 1 g の

10 直腸坐剤とする。

注射剤の製造

化合物例 6	0.1 g
塩化ナトリウム	0.9 g
水酸化ナトリウム	適量
15 注射用水	100mL

上記成分を秤量する。3成分を注射用水に溶解、ろ過滅菌後、10mLアンプルに5 mLずつ分注し、熔封して注射剤とする。

クリームの製造

化合物例 7	5g
20 セトステアリルアルコール	3.5g
2-オクチルドデシルアルコール	3g
スクワラン	40g
ミツロウ	3g
還元ラノリン	5g
25 エチルパラベン	0.3g
ポリエキシエチレン(20)ソルピタンモノパルミチン酸エステル	2g
ステアリン酸モノグリセリド	2g
香料	0.03g
1,3-ブチレングリコール	5g

グリセリン	5g
精製水	26.2g

上記成分を秤量し、常法によりクリームを製造した。

乳液の製造

5	化合物例 8	1g
	流動パラフィン	5g
	ステアリン酸	1.5g
	セチルアルコール	0.5g
	ミツロウ	2g
10	ミリスチン酸イソプロピル	3g
	ポリオキシエチレン(10)モノオレイン酸エステル	1g
	グリセリンモノステアリン酸エステル	1g
	プロピレングリコール	5g
	エタノール	3g
15	エチルパラベン	0.3g
	香料	0.03g
	精製水	76.7g

上記成分を秤量し、常法により乳液を製造した。

軟膏の製造

20	化合物例 9	0.1g
	ステアリルアルコール	15g
	モクロウ	20g
	ポリオキシエチレン(10)モノオレイン酸エステル	0.25g
	グリセリンモノステアリン酸エステル	0.25g
25	ワセリン	40g
	精製水	24.4g

上記成分を秤量し、常法により軟膏を製造した。

パックの製造

化合物例10	7g
--------	----

	ポリビニルアルコール	15g
	ジプロピレングリコール	5g
	ポリエチレングリコール	3g
	エタノール	10g
5	メチルパラベン	0.05g
	香料	0.05g
	精製水	59.9g

上記成分を秤量し、常法によりパックを製造した。

固形白粉の製造

10	化合物例 2	1g
	タルク	85.4g
	ステアリン酸	1.5g
	ラノリン	5g
	スクワラン	5g
15	ソルビタンセスキオレイン酸エステル	2g
	トリエタノールアミン	1g
	顔料	適量
	香料	適量

上記成分を秤量し、常法により固形白粉を製造した。

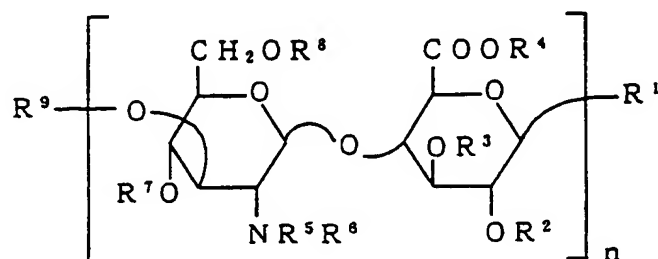
20	<u>ヘアトニックの製造</u>	
	化合物例 3	1g
	エタノール	55g
	ニッコールHC0-60	1g
	香料	適量
25	精製水	42g
	グリセリン	1g
	色素	適量

上記成分を秤量し、常法によりヘアトニックを製造した。

請求の範囲

1. 下記一般式（１）で表されるグルクロン酸誘導体およびグルコサミン誘導体を構造中に有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする
5 油脂産生抑制剤。

式（１）



〔式（１）中、R'は保護基または下記式（２）～（５）を表す。式（２）～（５）中、R'は水素原子、保護基または下記式（６）～（８）を表し、R''は水素原子または保護基を表す。ただし、R'およびR''が水素原子または保護基である場合、R'はCOOR'に対してトランス結合あるいはシス結合のどちらであってもよい。〕
15

式（２）



式（３）



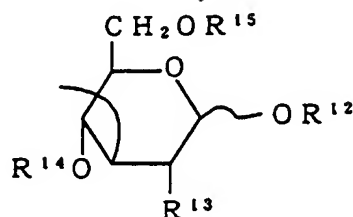
式（４）



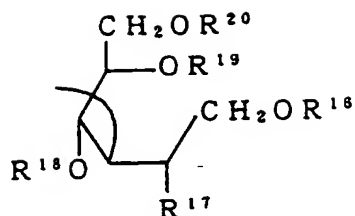
式（５）



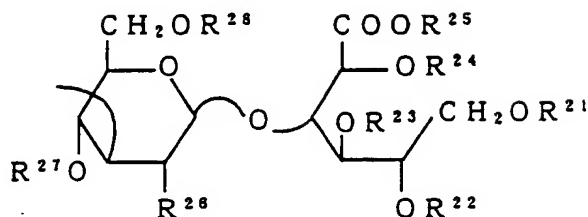
式（６）



式 (7)



式 (8)



また、 R^{16} が式 (6) ~ (8) である場合、式 (6) ~ (8) 中、 R^{13} 、 R^{17} および R^{26} を除く R^{12} ~ R^{28} は同一または異なって水素原子または保護基を表し、 R^{13} 、 R^{17} および R^{26} はアジド基または下記式 (9) を表す。

式 (9)

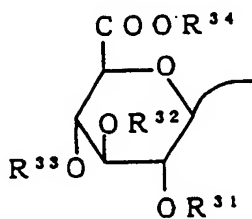


式 (9) 中、 R^{29} および R^{30} は、同一または異なって水素原子または保護基を表す。

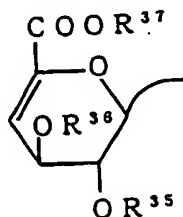
式 (1) 中、 R^2 ~ R^9 は同一または異なって水素原子または保護基を表す。

式 (1) 中、 R^9 は、水素原子、保護基または下記式 (10) または下記式 (11) を表す。

式 (10)



式 (11)



式 (10) および (11) 中、 $R^{11} \sim R^{17}$ は同一または異なって水素原子または保護基を表す。

式 (1) 中、 n は 0 ～ 25 の整数を表す。(ただし、 n が 0 のときは、 R^1 は式 (2)、 R^{10} は式 (8) で表される基であり、 R^9 は式 (10) または式 (11) で表される基である。)

式 (1)、式 (6) ～ (8) および式 (10)、(11) 中、保護基は互いに同一または異なり、置換されていてもよい炭素原子数 1 ～ 8 の直鎖または分枝鎖のアルキル、置換されていてもよい炭素原子数 2 ～ 8 の直鎖または分枝鎖のアルケニル、置換されていてもよい炭素原子数 1 ～ 8 のアシル、置換されていてもよい芳香族アシル、または置換されていてもよい芳香族アルキルである。 R^{11} 、 R^{17} および R^{26} を除く $R^2 \sim R^{37}$ の任意の保護基 2 つが一緒になって、置換されていてもよい炭素原子数 3 ～ 8 のアルキリデン、置換されていてもよい炭素原子数 3 ～ 8 の環状アルキリデン、置換されていてもよいベンジリデン、または、置換されていてもよいフタロイルを形成していてもよい。また、 n が 2 以上の場合、 $R^2 \sim R^8$ は、繰り返し単位ごとに同一であっても異なってもよい。]

2. 皮脂産生過剰が発症原因にかかわる疾患の治療薬または予防薬として使用する請求項 1 記載の皮脂産生抑制剤。

3. 尋常性座瘡 (ニキビ) の治療薬または予防薬である請求項 2 記載の皮脂産生抑制剤。

4. フケの治療薬または予防薬である請求項 2 記載の皮脂産生抑制剤。

5. 脱毛の治療薬または予防薬である請求項 2 記載の皮脂産生抑制剤。

6. 皮脂産生過剰が原因にかかわる美容上の問題を解決するための化粧料として使用する請求項 1 記載の皮脂産生抑制剤。

7. 加齢臭抑制剤として使用する請求項 1 記載の皮脂産生抑制剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06638

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/7012, 31/702, 31/728, 7/00, 7/06, A61P17/08, 17/10 //
C07H15/04, 7/033, C08B37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/7012, 31/702, 31/728, 7/00, 7/06, A61P17/08, 17/10 //
C07H15/04, 7/033, C08B37/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN) , MEDLINE (STN) , EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 11-236319, A (Shiseido Company, Limited.), 31 August, 1999 (31.08.99) (Family: none) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.131:174818	1-7
A	EP, 295082, A2 (UNILEVER PLC.), 14 December, 1988 (14.12.88) & JP, 1-13008, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.111:201387	1-7
A	WO, 85/04884, A1 (BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE), 07 November, 1985 (07.11.85), & EP, 161212, A1 & JP, 61-501923, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.105:120492	1-7
PA	JP, 2000-191538, A (Maruha Corporation), 11 July, 2000 (11.07.00) (Family: none) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.133:99567	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing
date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means

"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 December, 2000 (05.12.00)

Date of mailing of the international search report
19 December, 2000 (19.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06638

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO, 99/57301, A1 (Maruha Corporation), 11 November, 1999 (11.11.99) & JP, 11-310588, A & JP, 2000-103738, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN.131:309856 & 131:317781	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/7012, 31/702, 31/728, 7/00, 7/06, A61P17/08, 17/10 // C07H15/04, 7/033, C08B37/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/7012, 31/702, 31/728, 7/00, 7/06, A61P17/08, 17/10 // C07H15/04, 7/033, C08B37/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 11-236319, A (株式会社資生堂) 31. 8月. 1999 (31. 08. 99) (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 131:174818	1-7
A	EP, 295082, A2 (UNILEVER PLC.) 14. 12月. 1988 (14. 12. 88) & JP, 1-13008, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 111:201387	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 12. 00

国際調査報告の発送日

19.12.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 85/04884, A1 (BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE) 7. 11月. 1985 (07. 11. 85), EP, 161212, A1 & JP, 61-501923, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 105:120492	1-7
PA	JP, 2000-191538, A (マルハ株式会社) 11. 7月. 2000 (11. 07. 00) (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 133:99567	1-7
PA	WO, 99/57301, A1 (マルハ株式会社) 11. 11月. 1999 (11. 11. 99) & JP, 11-310588, A & JP, 2000-103738, A & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 131:309856 & 131:317781	1-7